

PCT/JP 2004/007851
18. 6. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 08 JUL 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 6 月 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 5 9 3 5 3
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 5 9 3 5 3]

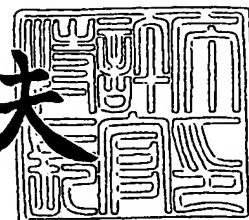
出 願 人 三 菱 瓦 斯 化 学 株 式 会 社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 2 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 4 5 3 1 :

【書類名】 特許願

【整理番号】 P2003-191

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07B 57/00

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 2 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社総
 合研究所内

 【氏名】 久古 陽一

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 2 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社総
 合研究所内

 【氏名】 興石 祥子

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 2 2 番地 三菱瓦斯化学株式会社総
 合研究所内

 【氏名】 日高 敏雄

【特許出願人】

 【識別番号】 000004466

 【氏名又は名称】 三菱瓦斯化学株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100117891

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 永井 隆

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 025737

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0102335

【プルーフの要否】 要

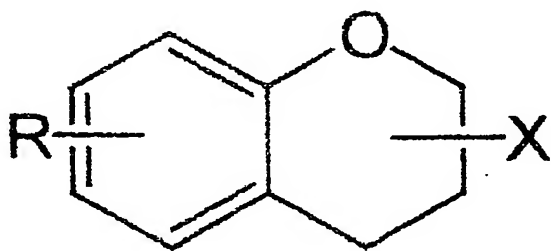
【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式 1 で表されるクロマンカルボン酸を、生体触媒の存在下、アルコールを含む有機溶媒中で反応させて不斉エステル化する事を特徴とする光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【化 1】



(但し、一般式 1 に於ける R 又は X は、水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、置換基を有する事のあるアルキル基、又はアリール基である。R 又は X は、複数あっても良いが少なくとも X の一つはカルボキシ基を含む。)

【請求項 2】生体触媒として、微生物が産生する加水分解酵素を用いる請求項 1 に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 3】微生物が産生する加水分解酵素がリパーゼである請求項 2 に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 4】リパーゼがキャンディダ属に属する微生物由来のものである請求項 3 に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 5】アルコールとして、メタノールを用いる請求項 1 に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 6】請求項 1 に記載の不斉エステル化反応液から該エステルの対掌体を分離する事からなる光学活性クロマンカルボン酸、又は光学活性クロマンカルボン酸エステルの製造方法。

【請求項 7】請求項 6 に記載の光学活性クロマンカルボン酸エステルを、加水分解する事の特徴とする光学活性クロマンカルボン酸の製造法。

【請求項 8】基質のクロマンカルボン酸が、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸である請求項 1 から 7 に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、光学活性クロマンカルボン酸誘導体、特に光学活性 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸誘導体の製造方法に関する。

光学活性クロマンカルボン酸誘導体は、医薬・農薬原料、キラルビルディングブロックや種々の機能化学品原料として有用であり、例えば中間体として有用な光学活性クロマンカルボン酸、光学活性なビタミン E 誘導体、或いは消炎剤の中間体等として用いられている。

【0002】

【従来の技術】

光学活性カルボン酸の製造方法は大きく分けて、ジアステレオマー塩による光学分割法、生体触媒を用いる加水分解又はアシル化法、既存のキラルビルディングブロックから誘導するキラルプール法の 3 通りがある。更には、不斉配位子を用いる不斉合成法も近年知られているが有効な事例は未だ少ない。

光学活性カルボン酸誘導体の中、医薬原料として有用な光学活性クロマンカルボン酸の製造法として、1) 光学活性アミンによるジアステレオマー分割法（例えば、特許文献 1、2 参照）、2) (±)-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンカルボン酸エステルの酵素触媒による不斉加水分解法（例えば、特許文献 3 参照）、3) 光学活性なアシルプロリン誘導体をハロラクトン化する方法（例えば、非特許文献 1 参照）、4) 有機チタン化合物と光学活性ピルビン酸エステルを反応させる方法（例えば、特許文献 4、5 参照）等が知られている。

【0003】

しかし、上記1)の方法は晶析操作が煩雑であり、しかも酸・塩基処理の過程で多量の廃液が生じる等の問題点を有している。上記2)の方法は、不斉加水分解後の目的物質の単離・精製、及び酵素の除去操作が煩雑であるという問題点を有している。また3)、及び4)の方法では、出発物質である光学活性体や有機チタン化合物を容易に入手することは困難であり、実用性の点で問題がある。従って、何れの方法も光学活性クロマンカルボン酸誘導体の工業的製造と言う点から必ずしも有利な方法とは言えない。

一方、エステルを不斉加水分解する場合とは異なり、ラセミ型クロマンカルボン酸を生体触媒によって不斉エステル化する光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法は知られていない。

【0004】

【特許文献1】

特開平11-80149号公報

【特許文献2】

W002/12221号公報

【特許文献3】

米国特許第5348973号明細書

【特許文献4】

欧州特許第0173142号明細書

【特許文献5】

特開昭61-60628号公報

【非特許文献1】

ケミストリーレターズ (Chemistry Letters)、465頁 (1998年)

【0005】

【発明が解決しようとする問題】

本発明の目的は、医薬・農薬等の原料として有用な光学活性クロマンカルボン酸誘導体の効率的で工業的に実施可能な製造方法を提供する事にある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

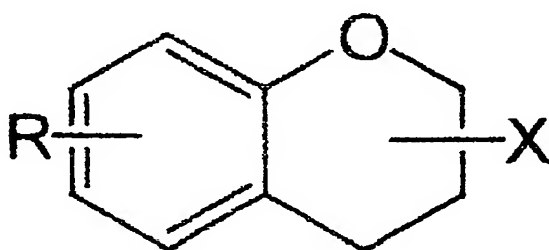
本発明者等は、上記課題を解決する為に鋭意検討を重ねた結果、クロマンカルボン酸、例えば、ラセミ型 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を有機溶媒中、生体触媒エステル化能を有する加水分解酵素の存在下、メタノールと反応させると、該不斉エステル化反応が速やかに進行する事、また、触媒寿命の低下が小さい事及びエナンチオ選択性が優れている事を見出した。しかも、目的物が容易に分離回収出来る事から簡便な工業的なプロセスとして実施可能である事を知り、本発明を成すに至った。

【0007】

即ち、本発明は生体触媒存在下、有機溶媒中で不斉エステル化反応を行う事を特徴とする、以下の(1)から(8)に記載の方法である。

(1) 一般式1で表されるクロマンカルボン酸を、生体触媒の存在下、アルコールを含む有機溶媒中で反応させ、不斉エステル化する事を特徴とする光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【化2】



(1)

(1)

(但し、一般式1に於けるR又はXは、水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、カルボキシル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、置換基を有する事のあるアルキル基、又はアリール基である。R又はXは、複数あっても良いが少なくともXの一つはカルボキシル基を含む。)

(2) 生体触媒として、微生物が産生する加水分解酵素を用いる(1)に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

(3) 微生物が産生する加水分解酵素がリパーゼである (2) に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

(4) リパーゼがキャンディダ属に属する微生物由来のものである (3) に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

(5) アルコールとして、メタノールを用いる (1) に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

(6) (1) に記載の不斉エステル化反応液から該エステルの対掌体を分離する事からなる光学活性クロマンカルボン酸、又は光学活性クロマンカルボン酸エステルの製造方法。

(7) (6) に記載の光学活性クロマンカルボン酸エステルを、加水分解する事を特徴とする光学活性クロマンカルボン酸の製造法。

(8) 基質のクロマンカルボン酸が、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトメチルクロマン-2-カルボン酸である (1) から (7) に記載の光学活性クロマンカルボン酸誘導体の製造方法。

【0008】

【発明の実施の形態】

生体触媒 本発明に於いて用いる事の出来る生体触媒生体触媒としては、有機溶媒中、アルコールの存在下、ラセミ型クロマンカルボン酸を不斉選択的にエステル化する能力を有するものを用いる。このような能力を有するものであれば特に由来は限定されないが、こうした能力を有する生体触媒生体触媒としては、微生物の産生する加水分解酵素加水分解酵素が挙げられ、例えばキャンディダ属、リゾプス属、ムコール属、アスペルギルス属、アルカリジェネス属、シュードモナス属等に属する微生物に由来するものが好ましく、特に、*Candida antarctica*の産生するリパーゼは該エステル化反応を円滑に進行させ得るので、エナンチオ選択性や収率が良好である等の点から好ましい。

また、上記生体触媒の形態は特に限定されず、酵素のまま、或いは固定化酵素として、更には微生物細胞をそのまま触媒として用いることが出来る。

【0009】

クロマンカルボン酸と反応させるアルコールは、炭素数1から24迄のアルコ

ール類が適当である。具体的には、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、*i*-プロピルアルコール、グリシドール、*n*-ブチルアルコール、*i*-ブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール、*n*-アミルアルコール、アリルアルコール、ヘキサノール、*n*-オクチルアルコール、2-エチルヘキシルアルコール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、1, 3-プロパンジオール、又は1, 4-ブタンジオールが好ましい例として挙げられるが、特に好ましいのはメタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、*i*-プロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、又は*i*-ブチルアルコールである。

【0010】

基質としては、一般式1で表されるクロマンカルボン酸以外にもイソクロマンカルボン酸や、クロマン環、或いはイソクロマン環の酸素原子が同族元素、即ち、硫黄、セレン、テルルである場合も適用可能である。

基質のクロマンカルボン酸は、ラセミ型を用いるが系内に光学活性クロマンカルボン酸が存在しても良い。一般式1で表される置換基R又はXは、水素、ハロゲン、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシフェニル基、置換基を有する事のあるアルキル基、又はアリール基である。R又はXは、複数あっても良いが少なくともXの一つはカルボキシ基を含む。

より具体的には、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の何れかである。また置換基を有する事のあるアルキル基、又はアリール基とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-アミル基、*i*-アミル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル2-エチルヘキシル、*n*-オクチル、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-クミル基、3-クミル基、2-インデニル基、3-インデニル基、4-クミル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、フェニルオキシフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2, 4-ジメチル

フェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 3, 4-トリメチルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、2, 3, 4, 5-テトラメチルフェニル基、2, 3, 4, 6-テトラメチルフェニル基、2, 3, 5, 6-テトラメチルフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基等を表す。

アルキル基、又はアリアル基が持つ事のある置換基とは、ハロゲン、即ち、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子を指す。更には、水酸基、ニトロ基、アミノ基、クロロメチル基、カルボキシ基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メルカプト基、アミド基、シアノ基、カルボニル基、アセチル基、アシル基、アルコキシ基やスルホン基、スルホン酸基等である。

【0011】

特に好ましいクロマン環の置換基であるR又はXは、水素、水酸基、メチル基、カルボキシ基、カルボキシメチル基、又はカルボキシエチル基であり、具体的な化合物として、クロマン-2-カルボン酸、クロマン-3-カルボン酸、クロマン-4-カルボン酸、6-ヒドロキシクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシクロマン-2-メチル-2-カルボン酸、2-カルボキシメチル-6-ヒドロキシ-2-メチルクロマン、6-ヒドロキシ-5-メチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-7, 8-ジメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-イルプロピオン酸、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸等が挙げられる。中でも、ビタミンE誘導体であるトコール、トコトリエノール、及び α , β , γ ,

δ , ϵ , η -トコフェロール等の化合物のクロマン環の 2 位にカルボキシ基、又はカルボキシメチル基を持つ化合物が好ましく、特に好ましいのはクロマン-2-カルボン酸、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチル-2-カルボキシメチルクロマン、6-ヒドロキシ-2, 7, 8-トリメチルクロマン-2-イルプロピオン酸、及び 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸である。

【0012】

不斉エステル化反応に用いる溶媒として好ましいのはエステル化剤でもあるアルコールであるが、該アルコール以外の溶媒を用いる事も出来る。使用する溶媒は、沸点、基質の溶解性、生体触媒に対する活性阻害の程度、所望の反応温度範囲の設定やプロセスとしての利点等を考慮して適宜選択して用いる。全ての好ましい溶媒を例示する事は困難であるが、例えば、基質カルボン酸を溶解し、かつ水と混和し難い溶媒が好ましい。

この様な溶媒として、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、*n*-ジブチルエーテル等が挙げられる。これらは単独、若しくは互いに混合して用いる事が出来る。

【0013】

本発明に於ける不斉エステル化反応は、有機溶媒中、カルボン酸とアルコールに、上記した生体触媒の加水分解酵素を作用させて実施する。

基質であるカルボン酸の種類によって反応条件は異なるが、例えば、ラセミ型 6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸を用いて不斉エステル化反応を行う場合、反応液中のに対して該カルボン酸の濃度が 1 から 30 重量%になる様にする事が好ましく、特に 5 から 15 重量%の範囲が好ましい。使用するアルコールの濃度は、1 から 20 重量%、好ましくは 1 から 10 重量%である。また、クロマンカルボン酸とアルコールのモル比は 1 : 0.5 から 1 : 1.5 が好ましく、特に 1 : 1 から 1 : 5 の範囲が好ましい。

使用する生体触媒の量は、不斉エステル化反応に対する生体触媒の活性の程度によって異なり一概に論ずることはできないが、通常、基質であるクロマンカル

ボン酸の重量に対して10から200重量%が好ましく、特に20から40重量%が好ましい。

反応温度は、通常、30から60℃で行うのが好ましい。生体触媒の失活、寿命低下、或いは反応速度への悪影響が無ければ60℃以上、または30℃以下の温度で行う事が出来る。反応は減圧下、或いは0.1MPa以上の加圧状態でも反応を行う事が出来るが、通常は、機器のコスト等を考慮して常圧で行う事が好ましい。

【0014】

また、本発明の不斉エステル化反応を効率よく行うためには、水分が多量に存在すると反応速度が低下するので、水分は可能な限り系外に除く事が好ましい。例えば、モレキュラーシーブを用いる等の水分除去策を講じて実質的に水分の存在しない条件下で行う事が望ましい。

上記によって、目的の光学活性クロマンカルボン酸エステルを得る事が出来る。また、同時に対掌体の光学活性クロマンカルボン酸を得る事が出来る。更に該エステルを加水分解する事で対応する光学活性クロマンカルボン酸を得る事が出来る。反応後の生成物の取得も容易であり工業的な実施に適している。

【0015】

即ち、本発明の不斉エステル化によって得られる光学活性クロマンカルボン酸エステル、及び未反応の光学対掌体クロマンカルボン酸は、通常、ナトリウム等のアルカリ金属塩にすると有機溶媒に対する溶解度が低下するが、水に対する溶解度が上がるので、不斉エステル化反応終了後、炭酸ナトリウムを添加すれば、水層へ未反応クロマンカルボン酸を移行させる事が出来る。従って、生成物のエステルと未反応のクロマンカルボン酸の分離・回収が可能である。この際、溶解度の低いクロマンカルボン酸エステルの析出を抑える為に、水と混和しないない酢酸エチル等の有機溶媒を加えても良い。

次いで、有機溶媒層を減圧留去すれば目的とする光学活性クロマンカルボン酸エステルを得る事が出来る。また再結晶等の精製操作を施して所望の化学純度、或いは光学純度にする事が出来る。

また、対掌体クロマンカルボン酸のアルカリ金属塩を含む水層を分取した後、

塩酸等の酸水溶液で中和して析出したクロマンカルボン酸を濾過、或いは水層を有機溶媒で抽出し、溶媒除去、再結晶すれば該エステルの対掌体である光学活性クロマンカルボン酸を得る事が出来る。更には、該光学活性エステルは、例えばメタノールを溶解した後、水酸化ナトリウム水溶液を添加して加熱する事でラセミ化を起こさずに加水分解する事が出来るので対応する光学活性クロマンカルボン酸を得る事が出来る。

【0016】

以上の説明によって明らかな様に、本発明によれば、ラセミ型クロマンカルボン酸を生 体触媒による不斉エステル化反応によって、容易に光学活性なクロマンカルボン酸エステルとする事が出来る。また、該エステルを加水分解する事によって対応する光学活性カルボン酸を製造する事が出来る上、該エステルから対掌体を分離すれば光学活性クロマンカルボン酸の対掌体も製造可能である。

【0017】

【実施例】

以下本発明を、実施例をもって更に詳細に説明する。当然ながら、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

猶、光学純度の分析は、SUMICHIRAL OA-3200（住化分析センター、4.6φmm×250mm）を用いて高速液体クロマトグラフィーで行った。

実施例 1

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル

トリメチルヒドロキノン（以下、TMHQと記す）20g、パラホルムアルデヒド8g、メチルメタクリレート（以下、MMAと記す）66g、酢酸4gをオートクレープに入れ、180℃で3時間攪拌した。冷却後、メタノールを加え濾過、洗浄を行い、目的とする6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸メチル（以下、CCMと略記する事がある）を25g得た。

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸

上記操作で得たCCM、25gをエタノール370gに溶解し、10重量%の

NaOH 水溶液250gと混合し、82～85℃の還流下で2時間攪拌した。
減圧濃縮、濾過、抽出、洗浄、再結晶を行い、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-
テトラメチルクロマン-2-カルボン酸（以下、CCAと略記する事がある）
22gを得た。

酵素の固定化

Candida antarctica由来のリパーゼCHIRAZYME L-2, lyo. 2
0mgをリン酸緩衝液（pH7.0）1mlに溶解し、これに固定化担体トヨナ
イト200-Mを0.4ml加えて室温に於いて一晩振とうした。その後、濾
過、風乾し、以下のエステル化反応に用いた。

【0018】

6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸5
0mgをt-ブチルメチルエーテル2.5gに溶解し、メタノール40mgと前
記の固定化酵素50mgを加え、60℃で24時間振とうした。反応終了後、H
PLCで分析したところ、S-（-）-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テト
ラメチルクロマン-2-カルボン酸メチルが収率10.9%、光学純度99%
ee以上で生成していた。残存する対掌体のR-（+）-ヒドロキシ-2, 5, 7
, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の光学純度は69.4%であった
。

【0019】

実施例2

CCA6gとメタノール4.2gをイソプロピルエーテル58.8gに溶解し、
これに固定化酵素CHIRAZYME L-2, c-f, C2（ロシュ・ダイア
グノスティックス社製）2gを加え、Arで置換した後、60℃で24時間反応
させた。CCM収率は10mol%であった。

【0020】

実施例3, 4, 5, 6

実施例1に於ける固定化酵素に替えて市販のダイアグノスティックス社製CH
IRAZYME L-2, c-f, C1、CHIRAZYME L-2, c-f,
C2、CHIRAZYME L-2, c-f, C3、及びノボザイムス社製No

v o z y m e 4 3 5 を 5 0 m g 用いた以外は同様に行った。得られた S - C C M の収率は、其々、10.8, 9.0, 10.4, 10.3 mol % であった。

【0021】

実施例 7

C C A 6 g とメタノール 3.6 g をイソプロピルエーテル 50.40 g に溶解し、これに C H I R A Z Y M E L - 2, c - f, C 2 (ロシュ・ダイアグノスティックス) 2 g を加え、A r 置換した後、60℃で24時間反応した。反応終了後、容器上部より反応液を抜き出した。引き続き、1回目と同じ分量の C C A、メタノール、イソプロピルエーテルを仕込み、A r 置換した後、再度、同一条件で反応を行った。これを10回繰り返した。

10回の反応を通して、収率・生成物の光学純度とも初回の反応成績と殆ど変わらず、反応活性、触媒寿命共に良好であった。

上記、1回目の反応液を、酢酸エチルにて2倍量に希釈した後、炭酸ナトリウム水溶液で未反応クロマンカルボン酸を抽出した。溶媒を乾固させる事で光学活性クロマンカルボン酸メチルエステル (S - (-) - C C M) の粗結晶 0.7 g を得た。収率 10.5%、化学純度 85.4%、光学純度 96.1% e e であった。

また、上記炭酸ナトリウム水溶液中の対掌体クロマンカルボン酸を塩酸水溶液で酸析し、濾別、乾固させて R - (+) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチルクロマン - 2 - カルボン酸の粗結晶 0.6 g (純度 87% : 光学純度 : 96.5% e e) を得た。

【0022】

実施例 8

実施例 7 で得られた S - (-) - C C M 1.6 g (純度 87%) をメタノール 10 g、水 2 g に溶解し、これに4倍モル量の水酸化ナトリウムを加え、50℃で1時間攪拌した。反応終了後、冷却し、5 N - H C l を用いて中和処理を行った。さらに氷冷し、析出したクロマンカルボン酸を濾別・乾燥して光学活性な S - (-) - C C A 1.2 g を得た。転化率 100%、収率 96.7%、化学純度 96.4%、光学純度 97.8% e e。

【0023】

実施例 9

固定化されていない CHIRAZYME L-2 を固定化酵素触媒の活性と等しい量である 0.08 g 用いて実施例 2 に準じて CCA の不斉エステル化反応を行った。60℃で 24 時間後の S-CCM 収率は 6%、化学純度 96.4%、光学純度 97.3% ee であった。

【0024】

【発明の効果】

本発明によれば、医薬・農薬等の原料として有用な光学活性クロマンカルボン酸誘導体を効率的に製造出来る。特に生成物となる光学活性クロマンカルボン酸、及びエステルが簡便な操作で分離回収可能であり、酵素触媒を繰り返して使用できるので工業的な生産に適している。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬・農薬等の原料として有用な光学活性クロマンカルボン酸誘導体の効率的で工業的に実施可能な製造方法を提供する。

【解決手段】 クロマンカルボン酸を、生体触媒の存在下、アルコールを含む溶媒中で反応させて不斉エステル化した後、未反応のクロマンカルボン酸と分離することによって、目的とする光学活性クロマンカルボン酸誘導体を製造することができる。

【選択図】 無し

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 5 9 3 5 3
受付番号	5 0 3 0 0 9 3 5 2 1 7
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 6 月 5 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 6月 4日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 5 9 3 5 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 4 4 6 6]

1. 変更年月日 1 9 9 4 年 7 月 2 6 日

[変更理由] 住所変更

住 所 東京都千代田区丸の内 2 丁目 5 番 2 号

氏 名 三菱瓦斯化学株式会社